

⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift

⑯ DE 195 33 643 A1

⑮ Int. Cl. 5:

C 07 D 275/06

C 07 D 279/02

C 07 D 417/12

C 07 D 281/10

C 07 D 285/18

C 07 D 285/36

C 07 D 285/14

C 07 D 285/01

A 61 K 31/41

A 61 K 31/54

A 61 K 31/425

C 07 C 205/44

// C07D 521/00,C12N

9/99

B6
DE 195 33 643 A1

⑯ Anmelder:

Nycomed Arzneimittel GmbH, 85737 Ismaning, DE

⑯ Erfinder:

Blaschke, Heinz, Dr., Linz, AT; Hartmann, Michael, Ma.Dr., Linz, AT; Kremsminger, Peter, Dr., Asten, AT; Rovenszky, Franz, Dipl.-Ing.Dr., Linz, AT; Fellier, Harald, Dr., Linz-Puchenau, AT; Berg, Jörg, Dr., Linz, AT; Christoph, Thomas, Dr., Linz, AT; Stimmmeder, Dagmar, Dr., Linz-Traun, AT

⑯ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:

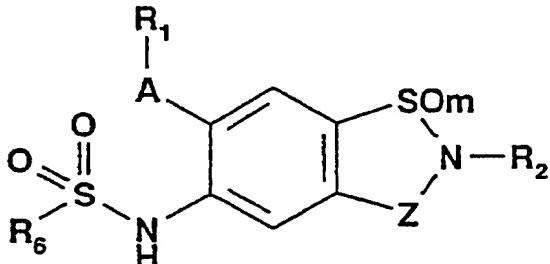
US	40 24 187
US	28 80 138
EP	08 45 374 A1
EP	08 41 774 A1
EP	05 50 112 A1
EP	05 47 708 A1
EP	05 42 372 A1
EP	05 42 371 A1

EP 04 83 928 A1
EP 02 21 345 A1
EP 01 81 498 A1
WO 94 13 635 A1
JP 4-1 28 278 A

RUEY-SHIUAN TSAI, et.al.: 47.Physicochemical and Structural Properties of Non-steroidal Anti-inflammatory Oxicams. In: Helvetica Chimica Acta, Vol.76, 1993, S.842-854;
HLASTA,Dennis J., et.al.: Orally Bioavailable Benzoisothiazolone Inhibitors of Human Leukocyte Elastase. In: Journal Of Medicinal Chemistry 38, No.5, March 3, 1995, S.740-744;
JP Patents Abstracts of Japan: 6-100525
A..C-1224,July 13,1994,Vol.18,No.371;
6- 72988 A..C-1214,June 20,1994,Vol.18,No.322;
6- 56759 A..C-1208,June 3,1994,Vol.18,No.291;
5-310881 A..C-1173,Feb. 28,1994,Vol.18,No.122;
5-310680 A..C-1173,Feb. 28,1994,Vol.18,No.122;
5-282718 A..C-1154,Jan. 18,1994,Vol.18,No. 32;

⑯ Neue cyclische Derivate von Benzolsulfonamiden

⑯ Verbindungen der Formel I



deren Herstellung, deren Verwendung und pharmazeutisches Mittel, enthaltend Verbindungen der Formel I oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

DE 195 33 643 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 01.97 602 071/376

11/35

Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue cyclische Derivate von Benzolsulfonamiden mit antiinflammatorischer Wirkung. Prostaglandine spielen eine entscheidende Rolle in Entzündungsprozessen und die Hemmung der Prostaglandinbildung, speziell der Bildung von PGG₂, PGH₂ und PGE₂ ist die gemeinsame Eigenschaft von antiinflammatorisch wirkenden Verbindungen. Die bekannten nicht steroidalen anitinflammatorischen Wirkstoffe (NSAIDs), die bei Entzündungsprozessen Prostaglandin-induzierten Schmerz und Schwellungen reduzieren, beeinflussen auch Prostaglandinregulierte Prozesse, die nicht mit Entzündungsprozessen einhergehen. Daher verursachen die meisten bekannten NSAIDs in höheren Dosen unerwünschte Nebenwirkungen, oft sogar lebensbedrohende Geschwüre, insbesondere Magengeschwüre, Magenblutungen und dergleichen. Dadurch wird das therapeutische Potential dieser Verbindungen entscheidend eingeschränkt.

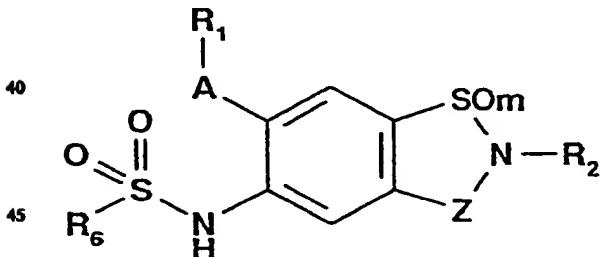
Die meisten bekannten NSAIDs hemmen die Bildung von Prostaglandinen durch Hemmung von Enzymen im menschlichen Arachidonsäure-Stoffwechsel, insbesondere durch Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase (COX). Ein erst vor kurzem entdecktes Enzym des menschlichen Arachidonsäure-Stoffwechsels ist das Enzym Cyclooxygenase II (COX2). (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89, 7384, 1992). COX2 wird durch Cytokine oder Endotoxine induziert. Die Entdeckung dieses induzierbaren Enzyms, das in Entzündungsprozessen eine entscheidende Rolle spielt, eröffnet die Möglichkeit selektiv wirksame Verbindungen mit antiinflammatorischer Wirkung zu suchen, die den Entzündungsprozeß wirksamer hemmen ohne andere Prostaglandin-regulierte Prozesse zu beeinflussen und dabei weniger und weniger schwere Nebenwirkungen aufweisen.

Aus WO 94/13635 sind 5-Methylsulfonamid-1-indanone bekannt, die das Enzym Cyclooxygenase II hemmen und daher bei der Behandlung von Entzündungsprozessen eingesetzt werden können. Das Potential und die Nebenwirkungen dieser Verbindungen sind bisher noch nicht zur Gänze abgeklärt. Ferner sind diese bekannten Verbindungen schlecht löslich und weisen daher entscheidende Nachteile bei der Formulierung und Anwendung auf. Es besteht daher nach wie vor der Bedarf an neuen Cyclooxygenase II-selektiven Verbindungen, die einerseits durch verbesserte Löslichkeit und andererseits durch ihr Wirk- und Nebenwirkungsprofil sicher und effizient in der Anwendung bei der Behandlung von entzündlichen Prozessen sind.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war daher die Bereitstellung neuer nichtsteroidaler Entzündungshemmer (NSAIDs), die gut löslich sind, selektiv Cyclooxygenase II (COX2) hemmen, und daher weniger und weniger schwere unerwünschte Nebenwirkungen aufweisen.

Diese Aufgabe konnte unerwarteterweise durch die Bereitstellung von neuen cyclischen Derivaten von Benzolsulfonamiden gelöst werden. Diese neuen Verbindungen sind gut löslich und weisen durch ihre selektive Wirkung auf das Enzym Cyclooxygenase II ausgezeichnete antiinflammatorische, analgetische, antipyretische und antiallergische Wirkung auf, ohne jedoch die äußerst unerwünschten Nebenwirkungen bekannter Antinflammatorika aufzuweisen.

Gegenstand der Erfindung sind daher Verbindungen der Formel I



in der

R₁ einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl oder Alkoxy substituierter Cycloalkyl-, Aryl- oder Heteroarylrest

R₂ Wasserstoff, einen gegebenenfalls polyfluorierten Alkyrest, einen Aralkyl-, Aryl- oder Heteroarylrest oder einen Rest (CH₂)_n-X,

Z -CH₂- , -CH₂-CH₂- , -CH₂-CH₂-CH₂- , -CH₂-CH=CH- , -CH=CH-CH₂- , -CH₂-CO- , -CO-CH₂- , -NHCO- , -CONH- , -NHCH₂- , -CH₂NH- , -N=CH-₁ -NHCH- , -CH₂-CH₂-NH- , -CH=CH- , >N-R₃ , >C=O , >S(O)_m,

m eine ganze Zahl von 0 bis 2

R₃ Wasserstoff, einen gegebenenfalls polyfluorierten Alkyrest, einen Aralkyl-, Aryl- oder Heteroarylrest oder einen Rest (CH₂)_n-X,

wobei

X Halogen, NO₂ , -OR₄ , -COR₄ , -CO₂R₄ , -OCO₂R₄ , -CN , -CONR₄OR₅ , -CONR₄R₅ , -SR₄ , -S(O)R₄ , -S(O)₂R₄ , -NR₄R₅ , -NHC(O)R₄ , -NHS(O)R₄

R₄ und R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl oder Aryl,

n eine ganze Zahl von 0 bis 6, und

R₆ einen geradkettigen oder verzweigten Alkyrest mit 1-4 C-Atomen, der gegebenenfalls durch Halogen oder Alkoxy ein- oder mehrfach substituiert sein kann bedeuten, und deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

In der Formel I bedeutet A Sauerstoff, Schwefel oder NH.

R_1 bedeutet einen Cycloalkylrest, beispielsweise einen Cyclohexyl- oder einen Cyclopentylrest, einen Arylrest, beispielsweise einen Phenylrest, oder Heteroarylrest, beispielsweise einen Furyl-, Thiophenyl-, Thienyl-, Thiazolyl-, Pyridyl-, Pyridinyl-, Pyrazolylrest.

Bevorzugt sind der Cyclopentyl-, der Cyclohexyl-, der Phenyl-, der Pyridyl-, der Thienyl- und der Thiazolylrest.

Diese Reste können gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Halogen, beispielsweise Cl, F, Br, oder Alkyl mit 1–4 C-Atomen, beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl oder tertiar-Butyl oder Alkoxy mit 1–4 C-Atomen, beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder Butoxy substituiert sein.

Bevorzugte Substituenten sind Halogen, wie Cl oder F, Methoxy, Methyl oder Ethyl.

Besonders bevorzugt bedeutet R_1 einen Cyclohexylrest, einen Phenylrest, einen 2,4-Dichlorphenylrest oder einen 2,4-Difluorphenylrest.

R_2 bedeutet Wasserstoff, einen gegebenenfalls polyfluorierten Alkylrest mit 1–6 C-Atomen, beispielsweise Methyl-, einen Ethyl-, einen Propyl-, einen iso-Propyl-, einen Butyl-, einen iso-Butyl-, einen tertiar-Butyl-, einen Pentyl- einen iso-Pentyl, einen Hexyl- oder einen iso-Hexylrest, einen Rest CF_3 oder C_2F_5 , einen Aralkylrest mit 1–4 C-Atomen in der Alkylkette, beispielsweise einen Benzylrest, einen Ethylphenylrest, einen Arylrest, beispielsweise einen Phenylrest oder einen Heteroarylrest, beispielsweise einen Pyridylrest, einen Pyridazinylrest, einen Thienylrest, einen Thiazolylrest oder einen Isothiazolylrest.

R_2 kann ferner einen Rest $-(CH_2)_n-X$, bedeuten, wobei X Halogen, $-NO_2$, $-OR_4$, $-COR_4$, $-CO_2R_4$, $-OCO_2R_4$, $-CN$, $-CONR_4OR_5$, $-CONR_4R_5$, $-SR_4$, $-S(O)R_4$, $-S(O)_2R_4$, $-NR_4R_5$, $-NHC(O)R_4$, $-NHS(O)R_4$, und n eine ganze Zahl von 0 bis 6 ist, und R_4 und R_5 unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl oder Aryl bedeuten.

Beispiele für solche Reste sind Halogenalkylreste, beispielsweise Chlormethyl, Chlorethyl, der Rest $-CN$, Nitroalkylreste, beispielsweise Nitromethyl-, Nitroethyl, oder Cyanoalkylreste, beispielsweise Cyanomethyl, Cyanopropyl, Cyanohexyl, einen Hydroxyrest oder Hydroxyalkylreste beispielsweise Hydroxymethyl, Hydroxethyl, Hydroxypropyl. Weitere Beispiele sind Alkoxyreste wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentoxy, die Reste Methyloxy-ethyl, Ethyloxy-methyl, Carbonsäurereste wie Ethoxycarbonyl-, Methoxycarbonyl, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-, Isobutyrylreste und deren Alkyl-, Aralkyl- oder Aryl-ester, Carbamoylreste, Oxy carbonyloxyreste, beispielsweise der Ethoxycarbonyloxyrest, Carboximidsäurereste, Thiocarboxyreste und dergleichen.

R_3 bedeutet Wasserstoff, einen gegebenenfalls polyfluorierten Alkylrest mit 1–6 C-Atomen, beispielsweise Methyl-, einen Ethyl-, einen Propyl-, einen iso-Propyl-, einen Butyl-, einen iso-Butyl-, einen tertiar-Butyl-, einen Pentyl- einen iso-Pentyl, einen Hexyl- oder einen iso-Hexylrest, einen Rest CF_3 oder C_2F_5 , einen Aralkylrest mit 1–4 C-Atomen in der Alkylkette, beispielsweise einen Benzylrest, einen Ethylphenylrest, einen Arylrest, beispielsweise einen Phenylrest oder einen Heteroarylrest, beispielsweise einen Pyridylrest, einen Pyridazinylrest, einen Thienylrest, einen Thiazolylrest oder einen Isothiazolylrest.

R_3 kann ferner einen Rest $-(CH_2)_n-X$, bedeuten, wobei X Halogen, $-NO_2$, $-OR_4$, $-COR_4$, $-CO_2R_4$, $-OCO_2R_4$, $-CN$, $-CONR_4OR_5$, $-CONR_4R_5$, $-SR_4$, $-S(O)R_4$, $-S(O)_2R_4$, $-NR_4R_5$, $-NHO(O)R_4$, $-NHS(O)R_4$, und n eine ganze Zahl von 0 bis 6 ist, und R_4 und R_5 unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl oder Aryl bedeuten.

Beispiele für solche Reste sind Halogenalkylreste, beispielsweise Chlormethyl, Chlorethyl, der Rest $-CN$, Nitroalkylreste, beispielsweise Nitromethyl-, Nitroethyl, oder Cyanoalkylreste, beispielsweise Cyanomethyl, Cyanopropyl, Cyanohexyl, einen Hydroxyrest oder Hydroxyalkylreste beispielsweise Hydroxymethyl, Hydroxethyl, Hydroxypropyl. Weitere Beispiele sind Alkoxyreste wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentoxy, die Reste Methyloxy-ethyl, Ethyloxy-methyl, Carbonsäurereste wie Ethoxycarbonyl, -Methoxycarbonyl, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-, Isobutyrylreste und deren Alkyl-, Aralkyl- oder Aryl-ester, Carbamoylreste, Oxy carbonyloxyreste, beispielsweise der Ethoxycarbonyloxyrest, Carboximidsäurereste, Thiocarboxyreste und dergleichen.

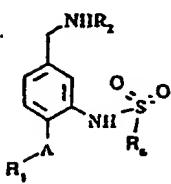
R_4 und R_5 bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl mit 1–6 C-Atomen, Aralkyl mit 1–4 C-Atomen in der Alkylkette, beispielsweise Benzyl, Ethylphenyl oder Aryl, beispielsweise Phenyl.

n bedeutet eine ganze Zahl von 0 bis 6.

R_6 bedeutet einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1–4 C-Atomen, beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl oder tertiar-Butyl. Diese Reste können gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Halogen, beispielsweise Cl, F, oder Br, oder Alkoxy, beispielsweise Methoxy, Ethoxy und dergleichen substituiert sein.

Z bedeutet CH_2 , $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CO-$, $-CO-CH_2-$, $-NHCO-$, $-CONH-$, $-NHCH_2-$, $-CH_2NH-$, $-N=CH-$, $-NHCH-$, $-CH_2-CH_2-NH-$, $-CH=CH-$, $>N-R_3$, $>C=O$, $>S(O)_m$, wobei m eine ganze Zahl von 0 bis 2 bedeutet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel II



II

mit einem Säurehalogenid des Schwefels, beispielsweise Sulfurylchlorid umsetzt.

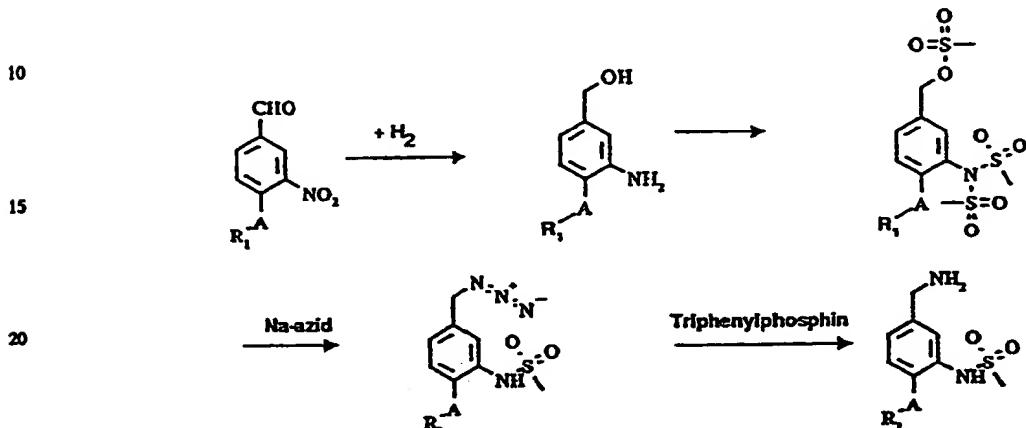
Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in Gegenwart eines unter Reaktionsbedingungen inerten Verdünnungs- oder Lösungsmittels, beispielsweise Dioxan, Tetrahydr furan oder dergleichen, vorzugsweise in Gegenwart

eines Katalysators, beispielsweise Aluminiumchlorid. Die Reaktionstemperatur beträgt etwa -10°C bis zur Rückflußtemperatur des Lösungs- oder Verdünnungsmittels, vorzugsweise -10°C bis Raumtemperatur.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II kann beispielsweise nach folgendem Reaktionsschema oder durch andere dem Fachmann geläufig Methoden hergestellt werden.

5

Schema 1



25

Die auf die oben beschriebene Weise erhaltenen Verbindungen der Formel I sind saure oder basische Verbindungen und können auf übliche Weise mit anorganischen oder organischen Basen bzw. Säuren in ihre pharmazeutisch verträglichen Salze überführt werden. Die Salzbildung kann beispielsweise durchgeführt werden, indem man eine Verbindung der Formel I in einem geeigneten Lösungsmittel, wie beispielsweise Wasser, Aceton, Acetonitril, Benzol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Chloroform, Dioxan, Methanol, Ethanol, Hexanol, Ethylacetat oder in einem aliphatischen Ether, beispielsweise Diethylether, oder Mischungen solcher Lösungsmittel löst, eine zumindest äquivalente Menge der gewünschten Base oder Säure zusetzt, für eine gute Durchmischung sorgt und nach beendeter Salzbildung das ausgefallene Salz abfiltriert, lyophilisiert oder das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Gegebenenfalls können die Salze nach der Isolierung umkristallisiert werden.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind solche mit anorganischen Säuren, wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Salpetersäure, oder mit organischen Säuren wie Zitronensäure, Weinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Apfelsäure, Methansulfonsäure, Aminosulfonsäure, Essigsäure, Benzoesäure und dgl.

40

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind z. B. Metallsalze, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze, wie Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze. Andere pharmazeutische Salze sind beispielsweise leicht kristallisierende Ammoniumsalze. Diese leiten sich von Ammoniak oder organischen Aminen, wie Mono-, Di- oder Tri-nieder-(alkyl, cycloalkyl oder hydroxyalkyl)-aminen, Niederalkylendiaminen oder Hydroxy- oder Arylniederalkylammoniumbasen, z. B. Methylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethylendiamin, Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan, Benzyltrimethylammoniumhydroxid und dergleichen ab.

Die neuen Verbindungen sind gut löslich und weisen durch ihre selektive Wirkung auf das Enzym Cyclooxygenase II ausgezeichnete antiinflammatorische, analgetische, antipyretrische und antiallergische Wirkung auf, ohne jedoch die äußerst unerwünschten Nebenwirkungen bekannter Antiinflammatorika aufzuweisen.

59

Aufgrund dieser pharmakologischen Eigenschaft können die neuen Verbindungen allein oder in Verbindung mit anderen Wirksubstanzen in Form üblicher galenischer Zubereitung als Heilmittel zur Behandlung von Störungen oder Krankheiten, die durch Inhibition der Cyclooxygenase II verhindert, behandelt oder geheilt werden können, eingesetzt werden.

Diese Störungen oder Krankheiten umfassen Schmerz, Fieber und Entzündungen verschiedenster Art, beispielsweise, rheumatisches Fieber, Symptome, die mit Grippe, grippalen oder anderen viralen Infekten einhergehen, Kopf- und Gliederschmerzen, Zahnschmerzen, Verstauchungen, Distorsionen, Neuralgien, Muskelentzündungen, Gelenkentzündungen, Gelenkhautentzündungen, Arthritis, rheumatoide Arthritis, sonstige rheumatische Entzündungsformen degenerative Erscheinungen, beispielsweise Osteoarthritis, Gicht, Gelenksversteifung, Spondylitis, Schleimbeutelentzündungen, Verbrennungen und Verletzungen.

68

Die Erfindung bezieht sich daher auch auf pharmazeutische Präparate, welche die erfundungsgemäßen Verbindungen der Formel I oder ihre Salze allein oder gemischt mit anderen therapeutisch wertvollen Wirkstoffen, sowie üblichen galenischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln enthalten.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen können in Form von Tabletten oder Kapseln, welche eine Einheitsdosierung der Verbindung zusammen mit Hilfsstoffen und Verdünnungsmitteln wie Maisstärke, Calciumcarbonat, Dicalciumphosphat, Alginsäure, Lactose, Magnesiumstearat, Primogel oder Talkum enthalten, oral appliziert werden. Die Tabletten werden in herkömmlicher Weise durch Granulieren der Inhaltsstoffe und Pressen, die Kapseln durch Einfüllen in Hartgelatinekapseln geeigneter Größe hergestellt.

mäßen Verbindungen sind Suppositorien, die Hilfsstoffe, wie

Bienenwachsderivate, Polyethylenglykol oder Polyethylenglykolderivate, Linol- oder Linolensäureester, zusammen mit einer Einheitsdosierung der Verbindung enthalten und rektal verabreicht werden können.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch parenteral, beispielsweise durch intramuskuläre, intraveneöse oder subkutane Injektion, appliziert werden. Für die parenterale Applikation werden sie am besten in Form einer sterilen wäßrigen Lösung verwendet, welche andere gelöste Stoffe, wie tonische Mittel, Mittel zur Einstellung des pH-Wertes, Konservierungsmittel und Stabilisatoren enthalten können. Die Verbindungen können destilliertem Wasser zugesetzt werden und der pH-Wert kann unter Verwendung von beispielsweise Citronensäure, Milchsäure oder Salzsäure auf 3 bis 6 eingestellt werden. Ausreichend gelöste Stoffe, wie Dextrose oder Salzlösung, können zugesetzt werden, um die Lösung isotonisch einzustellen. Außerdem können Konservierungsmittel, wie p-Hydroxybenzoate und Stabilisatoren, wie EDTA, zugesetzt werden um eine ausreichende Haltbarkeit und Stabilität der Lösung sicherzustellen. Die so erhaltene Lösung kann dann sterilisiert werden und in sterile Ampullen geeigneter Größe, so daß sie das gewünschte Lösungsvolumen enthalten, gefüllt werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch durch Infusion einer wie oben beschriebenen parenteralen Formulierung appliziert werden.

Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen für die topische oder transdermale Applikation mit geeigneten Hilfs- und/oder Trägerstoffen, Emulgatoren, Tensiden und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. Vaseline, Olivenöl, Erdnußöl, Sesamöl, Sojaöl, Wasser, Glykole, Cetylstearylester, Triglyceride, Cetaceum, Miglyol u. dgl. zu Salben, Cremes, Gelen oder Pflastern oder beispielsweise mit Talkum zu Puder formuliert werden.

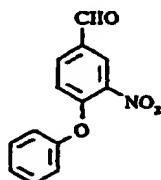
Für die orale Applikation beim Menschen wird angenommen, daß der tägliche Dosierungswert einer erfindungsgemäßen Verbindung im Bereich von 0,01 bis 1000 mg pro Tag für einen typischen erwachsenen Patienten von 70 kg liegt.

Daher können Tabletten oder Kapseln üblicherweise 0,003 bis 300 mg an aktiver Verbindung beispielsweise 0,1 bis 50 mg, für die orale Applikation bis zu dreimal am Tag enthalten. Bei parenteraler Verabreichung kann die Dosis im Bereich von 0,01 bis 1000 mg pro 70 kg und Tag, zum Beispiel etwa 5 mg, liegen.

Beispiel 1 (Verbindung Nr. 1)

2-Aminomethyl-3-phenoxy-4-methylsulfonylamino-benzolsulfonimid

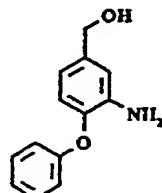
4-Phenoxy-3-nitrobenzaldehyd



4-Chlor-3-nitrobenzaldehyd (18.56 g, 100 mmol) wurde in Xylol (200 ml) gelöst und Phenol (13.08 g, 139 mmol) wurde zugegeben. Anschließend wurde Kaliumcarbonat (19.2 g, 139.0 mmol) zugesetzt und die resultierende Mischung 10 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der feste Rückstand abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 17.5 g = 72%

2-Phenoxy-5-hydroxymethylanilin

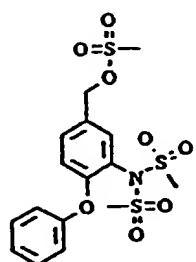


4-(Phenoxy)-3-nitrobenzaldehyd (9.75 g, 40.1 mmol) wurde in Dioxan (100 ml) gelöst und eine Suspension von Raney Nickel in Wasser (10.0 g) wurde zugegeben. Die Mischung wurde 6 h bei 3.5 bis 4.0 bar hydriert. Danach wurde filtriert und vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: 8.2 g = 95%

N,N-Bis(methylsulfonyl)-2-phenoxy-5-methylsulfonyloxymethyl-anilid

5



10

15

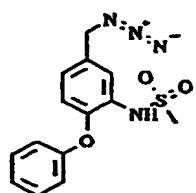
2-(Phenoxy)-5-hydroxymethylanilin (7.58 g, 35.2 mmol) wurde in Dichlormethan (100 ml) gelöst und Triethylamin (21.3 g, 211.2 mmol) wurde bei 0°C zugegeben. Bei dieser Temperatur wurde Methansulfonsäurechlorid (16.2 g, 140.8 mmol) zugetropft. Nach 1 h bei 0°C wurde noch einmal Methansulfonsäurechlorid (4.04 g, 35.2 mmol) zugetropft und eine weitere h gerührt. Die Mischung wurde auf gesättigte NaHCO₃ Lösung gegossen und die Phasen wurden getrennt. Die wäßrige Phase wurde noch 2 × mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch gereinigt (Dichlormethan, Kieselgel).

Ausbeute: 9.7 g = 75%

25

2-Phenoxy-5-azidomethyl-N-methylsulfonyl-anilid

30



35

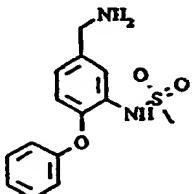
N,N-Bis(methylsulfonyl)-2-(phenoxy)-5-methylsulfonyloxymethyl-anilid (7.1 g, 19.3 mmol) und Natriumazid (12.5 g, 191.9 mmol) wurden in DMF (120 ml) gelöst und über Nacht auf 80°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde 5N NaOH zugegeben (50 ml, 250 mmol) und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Extrahieren mit Dichlormethan wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Petrolether 7/3).

Ausbeute: 4.8 g = 78%

2-(Phenoxy)-5-aminomethyl-N-methylsulfonyl-anilid

45

50



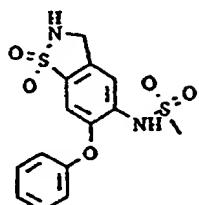
55

2-(Phenoxy)-5-azidomethyl-N-methylsulfonyl-anilid (3.7 g, 11.62 mmol) wurde in THF (50 ml) gelöst und Triphenylphosphin (3.35 g, 12.78 mmol) wurde zugegeben. Danach wurde Wasser (0.234 g, 13.0 mmol) zugetropft und die Mischung 2 h auf 40°C erwärmt. Es wurde abrotiert und der Rückstand chromatographiert (Chloroform/Methanol 19/1).

Ausbeute: 2.44 g = 73%

65

2-Aminomethyl-3-phenoxy-4-methylsulfamylamino-benzolsulfonimid



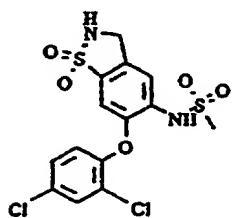
5

10

Zu einer Lösung von Sulfurylchlorid (0.404 g, 3.0 mmol) in Dichlorethan (5 ml) wurde bei 0°C eine Lösung von 2-(Phenoxy)-5-aminomethyl-N-methylsulfonylanilid (0.81 g, 2.76 mmol) in Dichlorethan (5 ml) langsam zuge- 15
tropft und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde Aluminiumchlorid (0.53 g, 4.0 mmol) zugege-
ben und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde auf Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Nach
dem Trocknen wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand aus Chloroform/Petrolether umkristal-
lisiert.

Ausbeute: 0.217 g = 20.5%

Auf analoge Weise wurden folgende Verbindungen hergestellt:

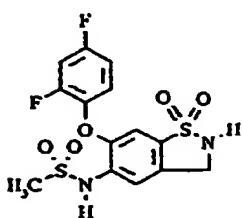


20

25

30

Verbindung 2



35

40

45

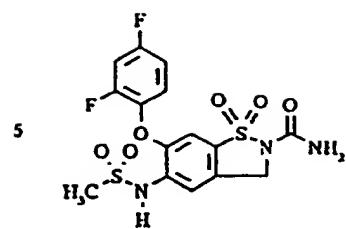
Verbindung 3

50

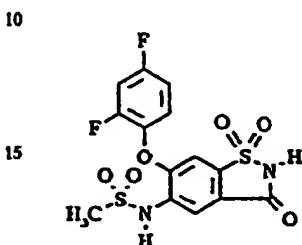
55

60

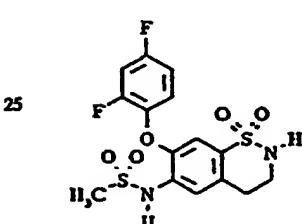
65



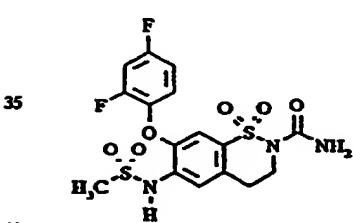
Verbindung 4



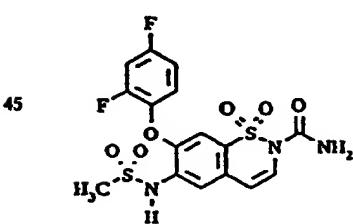
Verbindung 5



Verbindung 6



Verbindung 7

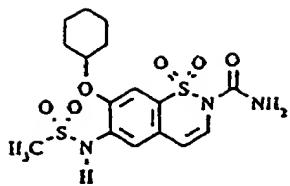


Verbindung 8

55

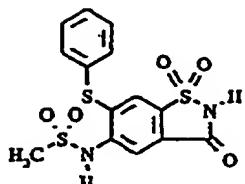
60

65



Verbindung 9

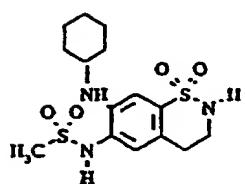
5



Verbindung 10

15

20



Verbindung 11

25

30

Beispiel A

35

Humaner Cox-2-Test

Zellen einer humanen monocytoiden Zell Linie werden mit LPS stimuliert (Brutschrank bei 37°C, 5% CO₂ angereicherte Atmosphäre und annähernd 100% Luftfeuchtigkeit), um COX-2 zu induzieren. Danach wird das Kulturmedium (RPMI 1640 angereichert mit 10% FCS, 2 mM Glutamin, 10 000 U/ml Penicillin, 10 ng/ml Streptomycin und 1 mM Pyruvat) erneuert und potentielle Hemmstoffe der Cyclooxygenase-2, gelöst in Kulturmedium oder in Phosphat gepufferte Saline oder in irgendeinem anderen Zellkultur-verträglichen Lösungsmittel, hinzugefügt und eine halbe Stunde wie oben beschrieben inkubiert. Arachidonsäure wird hinzupipettiert und 15 Minuten weiter inkubiert. Der Kulturüberstand der Zellen wird abgehoben und auf seinen Gehalt an Produkten des Cyclooxygenasesstoffwechsels (z. B. Prostaglandin E2, Prostaglandin F1a, Thromboxan B2) hin mittels ELISA gemessen.

40

45

50

Beispiel B

55

Humaner Cox-1-Test

Die Hemmung der Arachidonsäure-induzierten Aggregation von gewaschenen humanen Thrombozyten wurde als Testsystem für eine Abschätzung der Hemmung der Cyclooxygenase 1 verwendet. Die Testsubstanzen wurden einer Thrombozytensuspension bei 37°C zwei Minuten vor Zugabe der Arachidonsäure (10 µM Endkonzentration) zugesetzt und der Aggregationsverlauf mittels Aggregometer registriert. Mit Hilfe einer Konzentrations-Wirkungskurve wurde die Konzentration der Testsubstanz bestimmt, bei der 50% Aggregation gemessen wurden (IC50).

Die Ergebnisse der beiden Tests, sowie die daraus ermittelte Selektivität ist in Tabelle 1 angegeben.

60

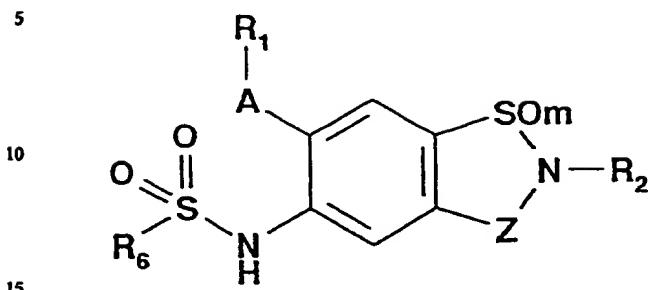
Tabelle 1

65

Verbindung	COX I	COX II	COX I/COX II
	IC50 µM	IC50 µM	
1	≥ 45	0,11	≥ 400

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



in der

A Sauerstoff, Schwefel oder NH,

R₁ einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl oder Alkoxy substituierter Cycloalkyl-, 20 Aryl- oder HeteroarylrestR₂ Wasserstoff, einen gegebenenfalls polyfluorierten Alkylrest, einen Aralkyl-, Aryl- oder Heteroarylrest oder einen Rest (CH₂)_n-X,Z -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, 25 -CH₂-CO-, -CO-CH₂-, -NHCO-, -CONH-, -NHCH₂-, -CH₂NH-, -N=CH-, -NHCH-, -CH₂-CH₂-NH-, -CH=CH-, >N-R₃, >C=O, >S(O)_m,

m eine ganze Zahl von 0 bis 2

R₃ Wasserstoff, einen gegebenenfalls perfluorierten Alkylrest, einen Aralkyl-, Aryl- oder Heteroarylrest oder einen Rest (CH₂)_n-X, wobeiX Halogen, NO₂, -OR₄, -COR₄, -CO₂R₄, -OCO₂R₄, -CN, -CONR₄OR₅, -CONR₄R₅, -SR₄, 30 -S(O)R₄, -S(O)₂R₄, -NR₄R₅, -NHC(O)R₄, -NHS(O)₂R₄R₄ und R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl oder Aryl,

n eine ganze Zahl von 0 bis 8, und

R₆ einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-4 C-Atomen, der gegebenenfalls durch Halogen oder Alkoxy ein- oder mehrfach substituiert sein kann

35 bedeuten,

und deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in der R₁ einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, Methoxy, Methyl oder Ethyl substituierten Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Thienyl- oder Thiazolylrest bedeutet.3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 2, in der R₁ einen Cyclohexylrest, einen Phenylrest, einen 40 2,4-Dichlorphenylrest oder einen 2,4-Difluorphenylrest bedeutet.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1.

5. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 als Mittel zu Behandlung und Linderung von Krankheiten oder Störungen, die durch Hemmung des Enzym Cyclooxygenase II geheilt oder gelindert 45 werden können.

6. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 als Mittel zur Behandlung oder Linderung von entzündlichen Prozessen.

7. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 als Mittel zur Behandlung von Schmerzen.

50

55

60

65